

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Kopsuarstide Selts
Postiaadress	Riia 167, Tartu 51014
Telefoni- ja faksinumber	tel. 7318918 , 7318903, 7318990
E-posti aadress	rain.jogi@kliinikum.ee, alan.altraja@kliinikum.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Ülle Ani ylle.ani@kliinikum.ee 53318938 Eesti Kopsuarstide Seltsi liige, kopsuarst, SA TÜ Kliinikumi kopsukliinik; Eesti Kopsuarstide Seltsi tehniline sekretär Imbi Varris, imbi.varris@ut.ee, imbi.varris@kliinikum.ee, tel. 731 8990.

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Bronhide hüperreaktiivsustest mannitooliga</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Uus kood</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Bronhide hüperreaktiivsustesti täiendamine mannitooli provokatsiooniga</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks; Provokatsioonitestid bronhiaalse hüperreaktiivsuse leidmiseks on vajalikud, et vältida bronhiaalastma aladiagnoosimist ja ülediagnoosimist. Nimetatud testid on näidustatud **bronhiaalastma kahtlusel, mil rahuoleku uuringutel ei kinnitu hingamisteede obstruktsioon.**

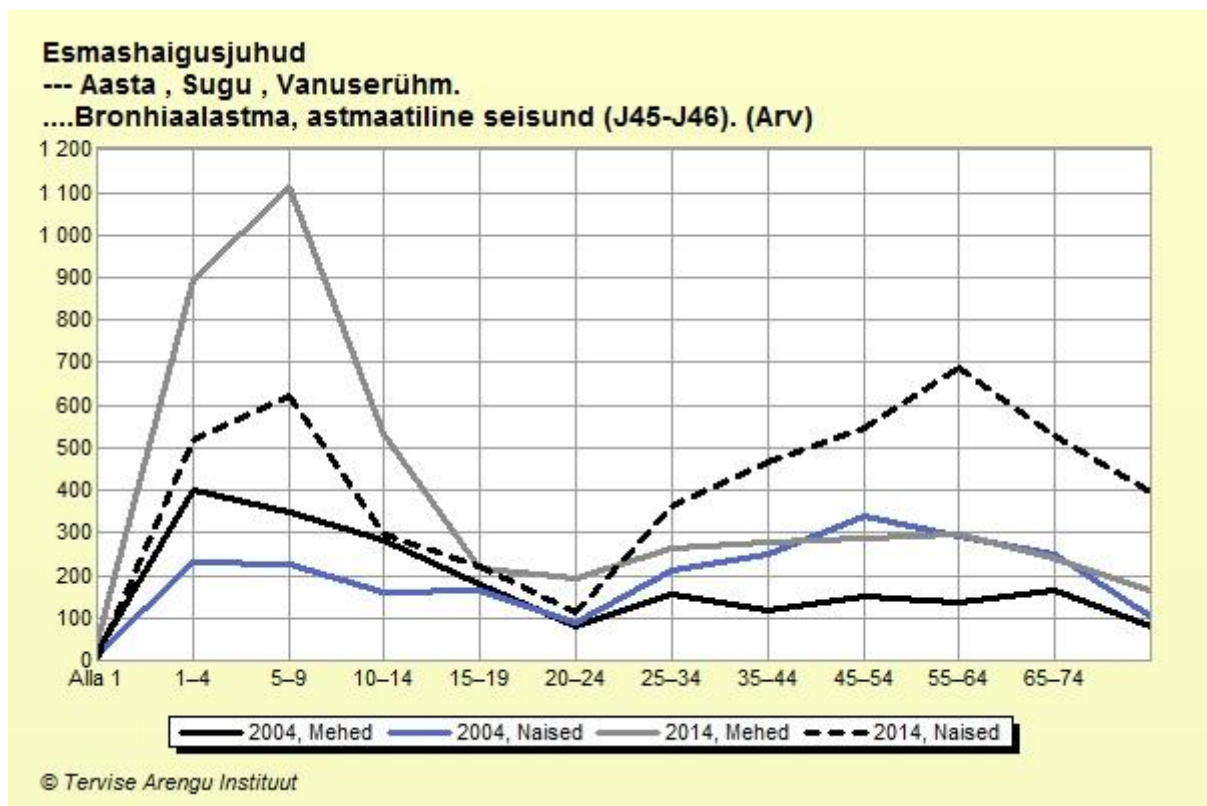
Meditsiinilised näidustused. Astma korrektne diagnoosimine valikulistel patsientidel, ravimuuringutes - ravidünaamika hindamine, ja harvadel juhtudel vallandava faktori leidmine keskkonnas või kutsealaselt (1):

- Astmale iseloomulike kaebustega, kuid normaalse kopsufunktsiooniga ja astma suhtes negatiivse bronhodilataatoritestiga. Siia kuuluvad enamasti kerge või kontrollitud astmaga patsiendid
- Ebatüüpiliste kaebustega, mis ei ole tavaliselt astmaga seotud (nt öine ärkamine)
- Kaebustega, mis võivad olla tingitud astmast, kuid on vähespetsiifilised (nt köha). Astma on üks olulisemaid põhjuseid seletamatule köhale. Hüperreaktiivsuse puudumisel tuleb siiski otsida muid põhjuseid.
- Kutseastma kahtlusel, hingamisteede reaktiivse düsfunktsiooni sündroomi või ärrititest indutseeritud astma kahtlusel (hilisemad muutused pärast ägedat hingamisteede kahjustust tolmu- või gaasidega).
- Isikutele, keda on vajalik skriinida astma suhtes, nagu sukeldujad, kaitseväge koosseis või teised, kellel bronhospasmi teke võib põhjustada vastuvõetamatut ohtu.
- Ravidünaamika hindamiseks kasutatakse provokatsiooniteste eelkõige uute ravimite uuringutes, mil tegemist on kerge astmaga patsientidega, kelle ainsaks patofüsioloogiliseks ilminguks on hüperreaktiivsus. Kutseastma korral võib olla harva vajalik teostada tervet seeriat provokatsiooniteste.

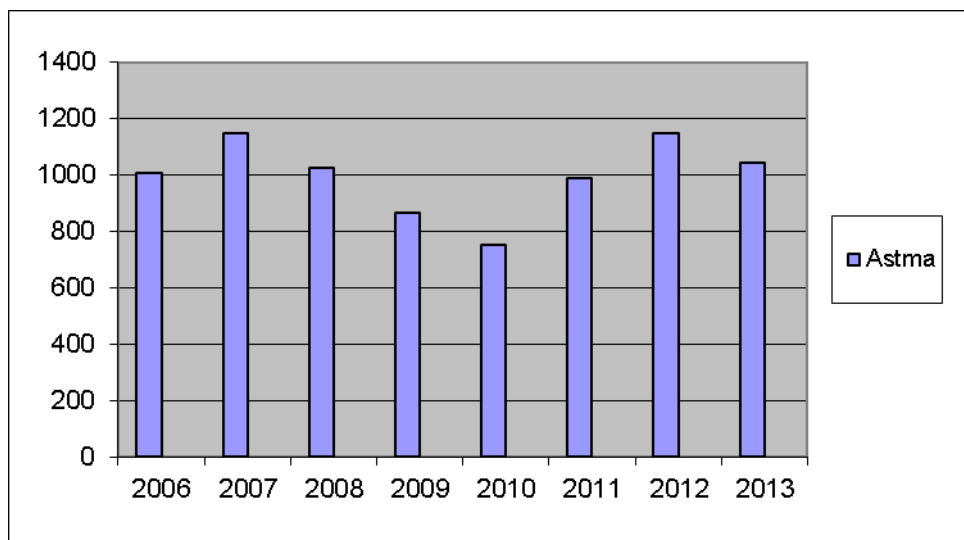
Vajadus teenuse osutamiseks.

Eesti elanikkonna tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi alusel (2) on viimase 10 aasta jooksul esmahaigestumine astmase jõudsalt tõusnud, kusjuures haigestumuse tõus on olnud väga erinev nii soo- kui vanusegrupiti (joonis 1). Kliinikumi Kopsukliinikus ei ole sama aja vältel täheldatud esmaste astmajuhtude tõusu (joonis 2), mis viitab sellele, et uued astmajuhud diagnoositakse suures osas mujal, kui spetsialiseeritud raviasutuses, s.t. ilma objektiivse tõestuseta. Sellele viitab ka Riigikontrolli aruanne Riigikogule 8.04 2011(3), mille tulemused näitasid, et perearstid teevad või ostavad SPG-d ülivähe, sest vaid 3% kõikidest aasta jooksul Eestis tehtud SPG-uuringutest on perearstide tehtud või tellitud. Ka kopsuarsti igapäevases kliinilises praktikas tuleb üha sagedamini ette olukordi, kus varasem astma diagnoos tuleb seada kahtluse alla. Kui astmapuhuse hingamisteede obstruktsiooni objektiiviseerimine on sageli aeganõudev ülesanne, siis juba pandud astma diagnoosi kummutamine on oluliselt ressursimahukam, sest eeldab mitmete provokatsiooniteste tegemist, mille negatiivseks osutumine astma suure tõenäosusega välistab. Eeldatavasti on see kokkuvõttes siiski odavam, kui ebaadekvaatne astmaravi. Eesti Raviameti andmetel („20 aastat ravimistatistika Eestis. 2015“ (4) on ajavahemikus 2003 kuni 2013 oluliselt tõusnud hinnalt kallimate kombineeritud astmaravimitekasutus: salmeterool+flutikasoon 0,14 DDD -> 4,28 DDD (suurenenud 31 korda), formoterool+budesoniid 0,06 → 4,09 (suurenenud 68 korda). Astma kergemate vormide raviks esmaselt näidustatud inhaleeritavate

gükokortikoidide tarvitamine monoteraapiana on samas ajavahemikus tõusnud oluliselt vähem: Fluticason 0,15 DDD → 0,48 DDD (suurenenud 3 korda), Budesonide 0,43 DDD → 1,32 DDD (suurenenud 3 korda).



Joonis1. Astma esmasjuhud Eestis aastate lõikes.



Joonis 2. Astma esmasjuhud 2006-2013 SA TÜ Kliinikumi kopsukliinikus.

Astma on varieeruv (heterogeenne) haigus, millele on enamasti iseloomulik krooniline põletik hingamisteedes. Astmale on iseloomulikud kaks võtmetunnust:

- Anamneesis hingamiskaebused: hingamisel viled, hingamistakistus, rindkerepingus ja köha, mis varieeruvad ajas ja intensiivsuses, JA
- Variaabelne või reversiibelne väljahingatava õhuvoolu piiratus (obstruktsioon)

Astma diagnoos peab olema kinnitatud ja dokumenteeritud (edaspidisteks võrdlusteks)

ning kui ei ole tegemist erakorralise juhtumiga, siis tuleb **eelistada diagnoosi kinnitumist enne baasravi alustamist**. Alustatud baasravi foonil on astma diagnoosi kinnitamine palju keerulisem (5).

Astma diagnoosimiseks peab olema kinnitatud ja dokumenteeritud järgnev (6):

- Mõõduv takistus hingamisteedes (reversiibelne obstruktsioon). Kerge astma korral ei pruugi testimise ajal esineda obstruktsiooni.
- Varieeruva tugevusega takistus hingamisteedes. Näiteks allergilisel astmahaigel võib tekkida hingamistakistus ainult hoogu vallandava faktoriga kontakti sattudes või ööastma esinemisel tekivad muutused ainult öösiti.
- Hüperreaktiivsus välisõhu ärrititele. Hüperreaktiivsuseks nimetatakse üleliigset reaktsiooni mingile ärritile, mis normaalsele inimesele ei põhjusta mingit muutust või tekib vähene reaktsioon.
- Põletik hingamisteedes on seotud ja võib põhjustada hingamisteede hüperreaktiivsust (7).

Hüperreaktiivsuse hindamiseks on olemas erinevad bronhoproovokatsioonitestid.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Põhjendus. Bronhoproovokatsioonitesti teostamise kliiniline põhjendus (6):

- Hüperreaktiivsuse mittetekkimine seab astma diagnoosi kahtluse alla (8).
- Hüperreaktiivsus võib olla ainsaks tõenduseks hingamisteede väärtalitlusele igal ajahetkel (9).
- Hüperreaktiivsus on kvantitatiivselt seotud haiguse esinemise ja raskusastmega (10).
- Hüperreaktiivsuse taandumine on üks väljunditest, mida saab kasutada uute astmaravimite hindamisel.

Mannitool on hüpertoone stimulant, mis inhaleerimisel põhjustab hingamisteede osmolaarsuse tõusu, mis omakorda kutsub esile nuumrakkudest ja basofiilidest mediaatorite vabanemise – seega toimib kaudselt. Kaudsed provokatsioonitestid on soositumad spetsiifilisuse tõttu: kinnitavad positiivse tulemuse korral astma diagnoosi. Peab siiski arvestama, et negatiivne tulemus ei välista astmat ei kaudsete ega otseste provokatsioonitesti korral. (11).

Andmed pärinevad www.uptodate.com, erialade ajakirjade netilehtedelt, PubMed-ist. Otsingusõnad „bronchial provocation mannitol“. Kriteeriumiks olid täistekstina kättesaadavad ja eelistatult progressiivsed randomiseeritud suure valimiga uuringud.

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Anderson SD ¹ , Charlton B Comparison of mannitol and methacholine to predict	A This was a multicenter trial comprising 25	509 people (6-50 yr) were enrolled, 78% were atopic, median FEV ₁ 92.5% predicted, and a low NAEPPII asthma score of 1.2. Subjects with symptoms of	investigated the sensitivity and specificity of mannitol to identify exercise-induced bronchoconstriction (EIB) as a manifestation of	Mannitol and methacholine were therapeutically equivalent to identify EIB, a clinician diagnosis of asthma, and prevalence of BHR. The sensitivity/specificity		In this group with normal FEV ₁ , mild symptoms, and mild BHR, the sensitivity and specificity	

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

	<p>exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. <i>Respir Res.</i> 2009 Jan 23;10:4. doi: 10.1186/1465-9921-10-4</p>	<p>sites across the United States of America.</p>	<p>seasonal allergy were excluded. BHR to exercise was defined as a > or = 10% fall in FEV₁ on at least one of two tests, to methacholine a PC20 < or = 16 mg/ml and to mannitol a 15% fall in FEV₁ at < or = 635 mg or a 10% fall between doses. The clinician diagnosis of asthma was made on examination, history, skin tests, questionnaire and response to exercise but they were blind to the mannitol and methacholine results.</p>	<p>BHR; compared this with methacholine; and compared the sensitivity and specificity of mannitol and methacholine for a clinician diagnosis of asthma.</p>	<p>Use of mannitol to identify EIB was 59%/65% and for methacholine it was 56%/69%. The BHR was mild. Mean EIB % fall in FEV₁ in subjects positive to exercise was 19%, (SD 9.2), mannitol PD15 158 (CI:129,193) mg, and methacholine PC20 2.1(CI:1.7, 2.6) mg/ml. The prevalence of BHR was the same: for exercise (43.5%), mannitol (44.8%), and methacholine (41.6%) with a test agreement between 62 & 69%. The sensitivity and specificity for a clinician diagnosis of asthma was 56%/73% for mannitol and 51%/75% for methacholine. The sensitivity increased to 73% and 72% for mannitol and methacholine when two exercise tests were positive.</p>		<p>for both mannitol and methacholine to identify EIB and a clinician diagnosis of asthma were equivalent, but lower than previously documented in well-defined populations</p>
2	<p>John D Brannan,¹ Sandra D Anderson, The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic saline. <i>Respir Res.</i> 2005; 6(1): 144.</p>	A	<p>A phase III, multicentre, open label, operator-blinded, crossover design, randomised trial, with follow-up. Asthmatics and non-asthmatics (6-83 yr) were recruited and 592 subjects completed the study. Mannitol was delivered using a low resistance dry powder inhaler and HS was delivered using an ultrasonic nebuliser. The FEV₁ was measured 60 seconds after each dose of mannitol (5,10,20,40,80,160,160 mg) and after each exposure to HS (0.5,1.0,2.0,4.0,8.0 minutes). A 15% fall in FEV₁ defined a positive test. Adverse events were monitored and diaries kept for 7 days</p>	<p>The safety and the efficacy of mannitol (M) as a BPT to measure airway hyperresponsiveness were compared to hypertonic (HS) in people both with and without signs and symptoms of asthma.</p>	<p>Mean pre-test FEV₁ (mean ± SD) was 95.5 ± 14% predicted. 296 were positive to mannitol (M+) and 322 positive to HS (HS+). A post study physician conducted clinical assessment identified 82.3% asthmatic (44% classified mild) and 17.7% non-asthmatic. Of those M+, 70.1% were taking ICS and of those mannitol negative (M-), 81.1% were taking ICS. The % fall in FEV₁ for mannitol in asthmatics was 21.0% ± 5.7 and for the non-asthmatics, 5.5% ± 4.8. The median PD15 M was 148 mg and PD15 HS 6.2 ml. The sensitivity of M to identify HS+ was 80.7% and the specificity 86.7%. The sensitivity of M compared with the clinical assessment was 59.8% and specificity 95.2%</p>	<p>Cough was common during testing. There were no serious adverse events. The diaries were similar for mannitol and HS, the most common being headache (17.2%M, 19%HS), pharyngolaryngeal pain (5.1%M, 3%HS), nausea (4.3%M, 3%HS), and cough (2.2%M, 2.4%HS).</p>	<p>Adverse events were monitored and diaries kept for 7 days following the tests.</p>

			following the tests.		and increased to 88.7% and 95.0% respectively when the M- subjects taking ICS were excluded. Cough was common during testing. There were no serious adverse events. The diarised events were similar for mannitol and HS, the most common being headache (17.2%M, 19%HS), pharyngolaryngeal pain (5.1%M, 3%HS), nausea (4.3%M, 3%HS), and cough (2.2%M, 2.4%HS).			
3	Anderson SD <i>et al</i> Respir 2009; 10:4	A	Phase 3 study 275 subjects with symptoms of asthma who entered the study without a definite diagnosis of asthma	using both mannitol and methacholine and exercise	Methacholine and mannitol were equally sensitive for identifying bronchial hyperresponsiveness in the population. Methacholine was less sensitive than mannitol for a clinical diagnosis of asthma at NAEPP II Grade 2	Methacholine was not more sensitive than mannitol for identifying a clinical diagnosis of asthma at study-end and was less specific than mannitol in children. Mannitol was not more sensitive than methacholine in identifying EIB. Sensitivity of mannitol was improved when those with a prolonged challenge time (>35min) were excluded. There was a high rate of negative methacholine tests in those given a clinical diagnosis of asthma	Order for mannitol and methacholine challenges was randomized within the exercise negative and exercise positives arms	
4	Sverrild A <i>et al</i> J Allergy Clin Immunol 2010;124: 928	B	Copenhagen Study comprised an unselected sample of 238 young adults	mannitol and methacholine was used to identify those with respiratory physician diagnosed asthma	the sensitivity and specificity of a positive mannitol BPT (PD15) were 58.8% and 98.4%. Mannitol PD15 had a high specificity (98%) compared with methacholine PC20 80% (e.g. there were more false positive tests in non-asthmatics using methacholine than there were using mannitol). The positive and	The advantages of the mannitol BPT include ease of use (it comes in a kit) and a standard operating protocol.		

					negative predictive values were 90.9% and 89.8%. The study helps answer a gap in our knowledge about the diagnostic properties of mannitol as a BPT agent. The sensitivity and specificity rates are comparable to other indirect challenges			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

European Respiratory Society (ERS) Task Force. Joos *et al.* Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21: 1050–1068

Global Initiative for Asthma. GINA Report 2015

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Eestis ei ole mannitooliga provokatsioonide teostatud. Seni on Eestis farmakoloogilistest provokatsioonitestidest kasutusel ainult metakoliinprovokatsioonid. Mujal maailmas on mannitoolist kasutusel olnud ca 15 aastat.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Erinevad provokatsioonid (6):

- Farmakoloogiline provokatsioon
- Koormusprovokatsioon
- Eukapniline hüperventilatsioon
- Toidu lisaainetega provokatsioon
- Antigeen (allergeen) provokatsioon.

Iga üks neist võib esile kutsuda bronhospasmi, kuid veidi erinevaid teid pidi ja toimides kas otseselt või kaudselt (12).

Metakoliin, histamiin, prostaglandiinid ja leukotrieenid toimivad otseselt lihassetseptoritele, põhjustades lihaste kontraktsiooni ja hingamisteede ahenemist. Metakoliinist on küll tundlik astma korral, kuid reaktsioon tekib samuti ka hingamisteede kahjustuse ja remodelleerumise korral.

Mannitool, adenosinmonofosfaat, koormus, eukapniline hüperventilatsioon, propranolol ja hüpertooniline soolalahus toimivad kaudselt.

Mannitool põhjustab bronhiaalastma esinemisel endogeensete mediaatorite vabanemise, mis omakorda põhjustab hingamisteede silelihaste kontraktsiooni koos või ilma veresoonte permeaabelsuse tõusuga/ta (11).

Hüperventilatsioon nii rahuolekus kui koormuse korral põhjustab hingamisteede soojenemise ja vee kao, mille tulemusena tundlikel patsientidel tekib bronhospasm.

Kaudsed provokatsioonid on soositumad spetsiifilisuse tõttu: kinnitavad positiivse tulemuse korral astma diagnoosi. Peab siiski arvestama, et negatiivne tulemus ei välista astmat ei kaudsete ega otseste provokatsioonide korral.

Eestis on seni kasutusel olnud metakoliinprovokatsioonid ja spiroergomeetria, viimane on teostatud osade uuringute korral bronhoprovokatsioonina. Tinglikult võib siin välja tuua ka astma diagnoosi „kinnitamist“ astmaravi alustamisel subjektiivse efekti saavutamiseks. Eestis seni kasutatavate (metakoliinist, spiroergomeetria ja astma raviga „kinnitatavate“) meetodite kohta ei ole Eestis uuringuid tehtud. Saab arvestada vaid infoga, mis on kirjeldatud

punktis 3.1 eeldatava astma ülediagnoosimise kohta.

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	4	5
www.tai.ee/et/terviseandmed/tervisestatistika-ja-uuringute-andmebaas	viimase 10 aasta jooksul esmashaigestumine astmasse jõudsalt tõusnud	3 766 -> 9 375	oluliselt tõusnud hinnaliselt kallimate kombineeritud astmaravimite (päevadoos/1000 inimese kohta/ööpäevas) kasutus: Salmeterool+flutikasoon 0,14 -> 4,28 (suurenenud 31 korda) Formoterool+budesoniid 0,06 -> 4,09 (suurenenud 68 korda)

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
Suurenenud kulud ravimitele	Ilma bronhiaalastma diagnoosi kinnitusega alustatud astmaravi, eriti arvestades, et astma on eluaegne haigus ja samuti ravi on eluaegne, siis ülediagnoosimise tõttu tekivad mittevajalikud isiklikud kulutused ja kulutused tervishoiu süsteemile (kallite soodusravimitena)		-
Ravimite teadaolevad kõrvaltoimed	Iga isiku puhul, kellel on diagnoositud bronhiaalastma ilma tegeliku aluseta (ülediagnoositud), võib arvestada, et kahju võimalikest kõrvaltoimetest ületab olematu kasu		

Anderson *et al.* *Respiratory Research* 2009 **10**:4 doi:10.1186/1465-9921-10-4

Vt eraldi lisatud tabel.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Uus teenus asendab osaliselt teenust Bronhide hüperreaktiivsustest koodiga 6303. Uus teenus asendab olemasolevat 75% ulatuses teenuse osutamise mahust.

Mannitooltest on eelistatud astma suhtes parema spetsiifilisuse tõttu. Samuti on väga oluline fakt, et mannitooli pulbri sisse hingamisel patsiendi poolt ei esine farmakoloogiliste ainete lendumist ruumi õhku, seega ei esine meditsiini personali kontakti potentsiaalselt hingamisteid ärritavate ühenditega, mida ei saa täielikult välistada metakoliin-aerosooli kasutamisel. Seega, on mannitooltesti sooritamine eelistatud ka meditsiini personali tervise ohutuse suhtes.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Mannitooltesti teostus ja hinnang kuuluvad kopsuarsti ja laste kopsuarsti kompetentsi. Lisaks pulmonoloogide enda määratud testi vajalikkusele, on vajadus kindlasti Kaitseressursside Ameti ning töötervishoiu poolt kutsealuste, kaadritöötajate jt tugevates provokatsioonitingimustes töötavate isikute astma kahtluse korral. Lisaks peremeditsiinis ja kardioloogias patsientidel, kellel on kombineeritud patoloogiad (nt. südamepuudulikkusega patsiendil või tugevas ülekaalus patsiendil on tvaspirogrammidel obstruktsioon varjatud mahurestriksiooni poolt).

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Astma diagnoosimise täpsus on raske, kuna antud haiguse olemuseks on kaebuste ja mõõdetavate funktsioonide ebapüsivus. Astma diagnoosi kinnitab spirograafiliselt mõõdetav takistus hingamisteedes õhu liikumisele (obstruktsioon), mis taandub osaliselt või täielikult, spontaanselt või

ravimite abil.

Astma on sage ja potentsiaalselt ohtlik krooniline haigus, mis koormab patsienti, tema perekonda ja lähikondseid. See põhjustab hingamiskaebuseid, tegevusvõime piiranguid ja äkilisi hoogusid, mis mõnikord vajavad erakorralist meditsiiniabi ja võivad olla fataalsed (5).

Astma on efektiivselt ravitav ja enamus patsientidest saavutavad hea kontrolli. Hästi kontrollitud astma korral suudavad patsiendid:

- ✓ Ära hoida vaevuseid nii päeval kui öösi
- ✓ Vajada leevendusravimit vähe või üldse mitte
- ✓ Omada normaalset või peaaegu normaalset tegevusvõimet
- ✓ Omada normaalset või peaaegu normaalset kopsufunktsiooni
- ✓ Ära hoida tõsiseid ägenemisi ja äkilisi hoogusid (5).

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	3	4	5

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Vt. eraldi lisatud kõrvaltoimete tabel

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, <i>et al.</i> The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. <i>Respir Res</i> 2005; 6:144. Asthmatics and non-asthmatics (6-83 yr) were recruited and 592 subjects	Ei olnud ühtegi tõsist kõrvaltoimet	Mannitool	Hüpertooniline NaCl	-
	Peavalu	17,2%	19%	
	Neelu-kõri valu	5,1%	3%	
	Iiveldus	4,3%	3%	
	Kõha	2,2%	2,4%	
Anderson <i>et al.</i> <i>Respir Res.</i> 2009; 10(1):4	Kardiaalsed häired	Mannitool 6 (27%)	Metakoliin 13 (59%)	Koormus 1 (5%)
	Iiveldus/okserefleks	14 (70%)	0	1 (5%)
	Suu limaskesta ärritus	24 (86%)	3 (11%)	1 (4%)
	Peavalu	6 (30%)	4 (20%)	4 (20%)
	Hingamisteede ärritus ja rindkere pingsus	73 (39%)	66 (36%)	12 (6%)

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Ärrituskõha, õhupuudus, rindkere pingsus, kiduned-viled jt hingamisteede ärrituse sümptoomid leevenduvad spontaanselt 60 minuti möödudes või 200...400 µg inhaleeritava salbutamooli toimel – viimasega teostatakse standardselt bronhodilataatoritest (13).

Peavalu, neeluvalu, suu limaskesta põletav tunne, iiveldus mööduvad ise või söömisega või ühekordse valuvaigisti toimel.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Bronhodilataatoritest, mis taastab patsiendi baasväärtused või saavutatakse paremad tulemused. Üksikutel juhtudel tuleb arvestada korduva bronhodilataatori doosi manustamisega kuni on taastunud patsiendi baasväärtused (või paremad).

4.5. teenuse võimalik vää-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Uuringu alakasutamine võib olla probleemiks eelkõige info puudumisest uuringu teostamise võimaluste kohta, samuti uuringu teostamistest ainult regionaalhaiglates (kitsendab kättesaadavust).

Arvestades, et uuring on näidustatud astma kahtlusel korral ainult juhtudel, mil spirograafiliselt ei leita obstruktsiooni, siis vää- ega liigkasutamist ei saa tekkida. Kuid peab arvestama vastunäidustustega järgnevalt:

Vastunäidustused bronhoprovokatsioonitestiks (14)

Absoluutsed vastunäidustused:

- Raske obstruktsioon ($FEV_1 < 50\%$ ettenähtust või $< 1\text{ L}$)
- Müokardiinfarkt või aju insult viimase 3 kuu vältel
- Mittekонтроllitud hüpertensioon (süstoolne RR > 200 või diastoolne BP > 100)
- Teadaolev aordi aneurüsm

Suhtelised vastunäidustused:

- Mõõdukas obstruktsioon ($FEV_1 < 60\%$ ettenähtust või $< 1.5\text{ L}$)
- Võimetus sooritada arvestatava kvaliteediga spiromeetriat (halb kooperatsioon)
- Rasedus
- Imetav ema

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Vajalik patsiendi hea tehniline kooperatsioon: arusaamine ja lihaste kasutamise oskus hingamiskursioonide teostamiseks.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalset võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Eeldatava arvu arvestamisel võtame arvesse varasemalt tehtud metakoliintestid, samuti ühe osa koormustestidest: metakoliintestide teostamisel SA TÜK Kopsukliinikus oli keskmine uuringute arv 300/aastas; sama suur uuringute arv on keskmiselt SA PERH-is: ca 300/aastas. Kuna SA TÜK Kopsukliinikus ei ole viimastele aastatel olnud võimalik metakoliintesti teostada (tehnilistel põhjustel), siis osaliselt on provokatsioonitest asendatud (8 minuti) kõnnitustega: ca 30/aastas; mõned patsiendid on suunatud metakoliintestiks SA PERH-i, kuid paljud patsiendid jäävad uuringu puudumisel testimata, mistõttu alustatakse prooviravi ilma diagnoosi kinnitusega. Lisaks on kasutusel sobilikele patsientidele koormusprovokatsioonid veloergomeetrial: Tartu kopsukliinikus ca 70/aastas; SA PERH-is spiroergomeetriaid ca 300/aastas.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^*	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>J45</i>	<i>500</i>	<i>600</i>	<i>800</i>	<i>1000</i>

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Metakoliintestide asemel eeldame mannitooli vajadust esmalt umbes $\frac{1}{2}$ metakoliintestidest (seega Tartus+Tallinnas 150+150); aastate vältel aga järjest suuremas enamuses; samas võib jääda vajadus ka üksikute metakoliintestide teostamiseks.

Eeldame lisanduvat vajadust provokatsioonitestile (mannitooli kasutusele võtmisel) umbes 100+100/aastas, arvestades neid juhtumeid, mil bronhiaalastma ravi on alustatud seni ilma diagnoosi kinnitusega ja järgnevalt lisanduvaid juhtumeid, mil perearstide poolt on astma diagnoos jäänud kinnitusega.

Koormusprovokatsioonitesti arvelt võib olla vajadus mannitooliga asendamiseks mõnedel üksikutel juhtudel.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:
Arvestades, et ühe patsiendi kohta teostatakse uuring ühekordselt (kui just ei vaja soorituse ebaõnnestumise tõttu kordamist), siis eeldatav maht on sama eelmise tabeli arvudega

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5
J45	500	600	800	1000

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Spirograafia kabinet (või protseduuride tuba, milles on vajalik tehnika ja laud + toolid)

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Premedikatsiooni ei vaja; töökoha ja tehnika desinfektsioon toimub standardsetel alustel (ei erine tavapärase spirograafia protseduuri ettevalmistusest).

Patsiendi koolitus tugeva forsseeritud hingamise teostamiseks – sama spirograafia teostamise eelsega.

Enne uuringule tulekut peab patsient teadma, et uuringu tulemust võivad mõjutada järgnevad ravimid, mis on vajalik ära jätta enne uuringut vähemalt (1):

- Ipratropiumi (Atroventi) 24 tundi
- Salmeteroli (Sereventi) 48 tundi
- Formoteroli (Oxis) 48 tundi
- Tiotropiumi (Spiriva) 1 nädal
- Teofüllini tab (Retafüllini) 48 tundi
- Inhaleeritavaid glükokortikoide 2...3 nädalat
- Suukaudseid glükokortikoide 2...3 nädalat
- Antihistamiinikume 72 tundi
- Antileukotrieene (montelukast, zafirlukast) 24 tundi

Vältida (23):

- Sigarettide vm suitsetamist 6 tundi
- Igasugust tugevat koormust või tugevat kontakti külma või kuuma õhuga 4 tundi
- Uuringupäeval vältida vürtsikaid toite ja kofeiini sisaldavaid jooke
- Vahetult enne testi vältida suurt toidukogust ja igasugust alkoholi

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Mannitooli hüperreaktiivsustesti on tehniliselt väga lihtne sooritada, see test on ohutu ja väiksema ajakuluga võrreldes teiste kaudsete provokatsioonitestidega. Test koosneb järjest suurenevas doosis mannitooli pulbri manustamisest kuivpulber-inhalaatori abil ja iga doosi järgselt 1 minuti möödumisel FEV₁ mõõtmisest. Vastus hinnatakse positiivseks, kui 635 mg või väiksema kumulatiivse mannitoolidoosi (PD15) inhaleerimisel tekib FEV₁ langus vähemalt 15% algväärtusest (15-17). Seega on mannitoolprovokatsioonitesti üheks oluliseks eeliseks tema lihtsus. Mannitooltest võimaldab paralleelselt koguda alumiste hingamisteede sekreeti (kuna viimase eritumine suureneb mannitooli inhaleerimise tulemusel), mida saab kasutada patotsütoloogiliseks analüüsiks selgitamiseks põletikurakkude (näit. eosinofiilide) sisaldust sekreetides (18).

Bronhoprovokatsioonitesti protokoll (13, 19-21)

- Inhaleeritav aine: Mannitooli kuivpulber
- Progressiivne manustamine: 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 mg
- Mõõtmised : FEV₁ enne & 1 min pärast doosi, fikseerides kõrgeima FEV₁ väärtuse
- Positiivne tulemus: FEV₁ langus $\geq 15\%$ või järjestikuse doosi vahel: FEV₁ langus $\geq 10\%$
- Tulemuste väljendamine:
- Sensitiivsus PD15
- Doosi suurus, mis põhjustas reaktsiooni (Reactivity Response Dose Ratio)
- FEV₁ lõplik languse % / kumulatiivse doosi suhtes
- Taastumine: Bronhodilataatori abil või spontaanne

Varustus (22)

- Aridol™ Kit või Osmohale™ (mannitol kapslid), kuivpulber-inhaaler
- Spiromeeter ja huulik
- Ninaklips
- Taimer (millega saab seadistada aja jälgimise 60 sekundi kaupa)
- Kalkulaator
- Bronhodilataator (nt salbutamool) ja vahemahuti (doosaerosooli manustamisel)
- Hapnik ja teised erakorralise abi vahendid, mis on ettenähtud standardselt meditsiini asutuses uuringute teostamisel

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Kõik raviasutused, kes osutavad kopsuarsti teenust.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Sobib olemasolev infrastruktuur töötavates pulmonoloogia keskustes

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Spirograafiliste uuringute teostajatele on vajalik ühekordne väljaõppe provokatsioonitestide tegemiseks; varasema provokatsioonitesti kogemuse korral on vajalik väljaõppe ainult uue manustamisviisi tehnika suhtes ja spirograafia programmi käsitluses. Standardne meditsiinasutuses töötajate elustamiskoolitus.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; 60/aastas

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Uuringu tulemuste ebakorrektsel protokollimisel jääb korrektne vastus saamata – sel juhul on vajalik testi kordamine.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuse hind kujuneb järgnevatest:

- Ühe testi teostamiseks vajalik mannitool **Aridol™/ Osmohale™** (mannitol, kapslid) Kit (sisaldab: mannitool kapslid, kuivpulber-inhaaler ja instruksiooni leht) baashinnaga: ■■■ GBP/kit (Pharmaxis Pharmaceuticals Limited) ilma hulгимүүги juurdehindluse ja käibemaksuta; arvestades juurde transpordikulud ja konverteerides eurodesse: ■■■ EUR/ühe testi jaoks
- Standardne varustus spirograafia teostamiseks ja bronhodilataatoritestiks
- Personali tööhõive, analoogselt bronhoprovokatsioonitestidega, peamiselt metakoliintestist lähtuvalt
- Ruumide kasutus analoogselt spirograafia, metakoliintesti ja bronhodilataatortesti

teostustega e) Standardsed halduskukud
<p>8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni; Eeldatav kiirem ja täpsem diagnoos peaks vähendama kulutusi korduvatele spirograafiatele ja BD-testidele ning samuti vähendama astma hüperdiagnostikast tulenevaid kulusid astma ravimitele.</p>
<p>8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; Arvestades antud uuringu puhul tundliku meetodiga, siis võimalus, et astma jääb diagnoosimata ja baasravi alustamata, on vähene. Koos astma baasravi kasutusele võtmisega on ravi üheks eesmärgiks ära hoida sagedasi haigestumisi vinduvatesse hingamisteede infektsioonidesse, seega ära hoida sügis-talvisel-kevadisel perioodil tööprotsessist kõrvale jäämist. Vanemate inimeste puhul tuleb eriti arvesse iga haigestumise foonil elukvaliteedi langus invaliidistumise süvenemisega. Kindlasti tuleb arvestada, et vältides astma ülediagnoosimist ja vale ravi alustamist, siis leitakse kiiremini üles põhjus, mis tegelikult põhjustab patsiendile kaebuseid ja leitakse kiiremini sobiv raviskeem (näiteks õhupuudus kardinaalse puudulikkuse korral, mis laheneb diureetilise raviga).</p>
<p>8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega Patsient peab tulema uuringu teostamiseks kohale (toob kaasa sõidukulud ja ajakulu); samas, kui astma antud testiga ei kinnitu, siis jäävad ära kulud mittevajalike astmaravimite ostmiseks.</p>

9. Omaosalus
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult Omaosalust ei eelda.

10. Esitamise kuupäev	31.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Alan Altraja, Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatause esimees, allkirjastatud digitaalselt.

12. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. Charles <i>et al.</i> Bronchoprovocation testing. www.uptodate.com; last updated: Jan 20,2015 2. http://www.tai.ee/et/terviseandmed/terviseostatistika-ja-uuringute-andmebaas 3. http://www.riigikontroll.ee/tabid/168/amid/557/ItemId/596/language/et-EE/Default.aspx 4. http://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/documents/publications/20_aastat_statistikat_2015/#/102 5. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_2015 6. Charles <i>et al.</i> Bronchoprovocation testing. (www.uptodate.com; last updated: Jan 20,2015) 7. Cockcroft <i>et al.</i> Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. Clin Allergy 1977; 7:503 8. Crapo <i>et al.</i> Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:309 9. Laprise <i>et al.</i> Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. Eur Respir J 1999; 14:63 10. Weiss <i>et al.</i> Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management programm. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:50 11. Joos GF <i>et al.</i> ERS Task Force. Eur Respir J 2003; 21:1050-68 12. Mottram C Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing. 2013

13. Anderson SD *et al*, 1997; AJRCCM 156:758-65
14. www.uptodate.com; last updated: Jan 20,2015; Reproduced with permission from: Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, *et al*. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. American Journal of Respiratory and Critical Care Med 2000; 161:309. Official journal of the American Thoracic Society. Copyright © 2000 American Thoracic Society.Graphic 82058 Version 3.0
15. Anderson SD, *et al*. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:758-765
16. Brannan JD, *et al*. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res* 2005, 6:144
17. Anderson SD, *et al*. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009, 10:4
18. Anderson SD, Brannan JD: Bronchial provocation testing and collection of sputum with inhaled mannitol. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:193-196
19. Brannan JD Anderson SD *et al* Respiratory Research 2005; Dec PHASE 3 trial
20. Anderson SD *et al*. Respiratory Research 2009 ; January PHASE 3 trial
21. Sverrild A *et al*. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 24:928-932
22. www.mannitoltest.info
23. Rakesh Vadde, Zab Mosenifar, *et al*. Eucapnic Hyperventilation Periprocedural Care; <http://emedicine.medscape.com>